

PERSPECTIVE NOI ÎN TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE REZISTENTE

**Carauş Alexandru - profesor cercetător, doctor habilitat în medicină,
Popescu Liuba – doctor în medicină,
Calenici Oleg – doctor habilitat în medicină,
IMSP Institutul de Cardiologie, Departamentul „Hipertensiuni Arteriale”**
e-mail: liubapopes2@mail.ru

Rezumat

Hipertensiunea arterială (HTA) rezistentă la tratament, este definită atunci când, tensiunea arterială rămâne necontrolată în pofida medicației antihipertensive combinate de minim 3 agenți din diverse clase (unul din trei este un diuretic și restul sunt indicate în doze optimele) și a fost respectat un stil de viață corespunzător. **Prevalența** HTA rezistente la tratament în rândul populației generale variază între 5 și 18%. **Pronosticul** este nefavorabil la fel ca și la pacienții cu istoric hipertensiv prelungit și valorile tensionale controlabile insuficient. În practica clinică, au fost introduse două metode de tratament intervențional a HTA rezistente la tratament: denervarea renală simpatică și stimularea baroreceptorilor.

Abstract: New approaches in treatment of resistant hypertension

Resistant hypertension is defined as blood pressure that remains above goal in spite of the concurrent use of 3 antihypertensive agents of different classes. Ideally, one of the 3 agents should be a diuretic and all agents should be prescribed at optimal dose amounts. The **prevalence** of resistant hypertension is unknown and clinical trials suggest it is not rare, involving perhaps 5% to 18% of study participants. The **prognosis** of resistant hypertension is unknown, but cardiovascular risk is undoubtedly increased as patients often have a history of long-standing, severe hypertension complicated by multiple other cardiovascular risk factors. Successful treatment of resistant hypertension was introduced in medical cure: renal sympathetic denervation and baroreflex activation.

Резюме: Новые перспективы в лечении резистентной гипертонии

Под резистентной гипертонии понимают превышение целевого уровня артериального давления несмотря на соблюдение адекватного стиля жизни и лечение тремя гипотензивными препаратами, один из которых – диуретик. **Распространенность** резистентной гипертонии варьирует от 5% до 18%. **Прогностическое** значение резистентной гипертонии высокое и идентично с риском пациентов с длительным анамнезом гипертонии и плохим контролем артериального давления. Перспективными методами в лечении резистентной гипертонии считаются симпатическая почечная денервация и электрическая стимуляция барорецепторов каротидного синуса.

Hipertensiunea arterială (HTA) rezistentă la tratament, conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie și Societății Europene de Hipertensi-

une, la fel ca și a Colegiului American de Cardiologie și Asociației Americane a Inimii, este definită atunci când, tensiunea arterială rămâne necontrolată în po-

fida medicației antihipertensive combinate de minim 3 agenți din diverse clase (ideal unul din trei este un diuretic și restul sunt indicate în doze optimele) și a fost respectat un stil de viață corespunzător [1, 2].

Este de menționat că valoarea țintă este diferită în funcție de categoria de bolnavi. De exemplu, la diabetici, la cei cu insuficiență renală sau la alte categorii cu risc cardiovascular foarte înalt valoarea țintă terapeutică este de 130/80 mmHg [2, 3].

HTA rezistentă poate deveni controlabilă, atunci când controlul TA se atinge la administrarea a 5-6 clase de remedii. În caz contrar, HTA rezistentă devine necontrolabilă.

Prevalența HTA rezistente la tratament în rândul populației generale care se adresează medicului de familie este considerată a fi de circa 5% [4]. În centrele de referință pentru tratamentul HTA, prevalența este raportată diferit, cifrele variind între 5 și 18% [4]. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) a analizat recent pacienții hipertensivi supuși tratamentului, constatănd că doar numai 53% din pacienți au atins valorile țintă ale TA (<140/90 mmHg) [5]. O altă analiză, (studiul Framingham) a relatat că, 48% din participanții tratați au avut valorile TA controlate (<140/90 mmHg), dar mai puțin de 40% au fost pacienți vârstnici (>75 ani) care au atins valorile țintă ale TA [6]. La populația cu risc înalt (în corespundere cu recomandările Joint National Committee 7) – pacienții cu diabet zaharat (DZ) sau boala renală cronică (BRC), rata pacienților necontrolabili a fost mult mai înaltă. Din participanții studiului NHANES cu BRC doar 37% au avut valorile tensionale controlabile (<130/80 mmHg) [7] și doar 25% din cei cu diabet zaharat (<130/85 mmHg) [5].

Pronosticul pacienților cu HTA rezistentă, comparativ cu pacienții la care hipertensiunea este mai ușor controlată, n-a fost evaluată special. Dar, probabil, pronosticul este nefavorabil la fel ca și la pacienții cu istoric hipertensiv prelungit și valorile tensionale controlabile insuficient, fiind asociat cu factori de risc cardiovascular așa ca DZ, sindrom de apnee în somn, hipertrofia de ventricul stâng (HVS) și/sau BRC. Gradul reducerii riscului cardiovascular la aplicarea medicației în HTA rezistentă nu este cunoscut. În schimb, beneficiile tratamentului la hipertensivi au fost dovedite de multiple studii, printre primele fiind Veterans Administration cooperative studies, care a relatat o reducere cu 96% a evenimentelor cardiovasculare, la utilizarea unui regim triplu de medicație antihipertensivă comparativ cu placebo în HTA severă (valorile TA diastolice 115 – 129 mmHg) pentru o perioadă de 18 luni [8].

Definirea certă a HTA rezistente se face pe baza măsurărilor valorilor TA de cabinet, automăsurarea

la domiciliu și măsurarea TA ambulatorie pe parcursul a 24 ore. Atunci când HTA se regăsește HTA la toate evaluările poate fi definită cert este rezistentă. Atunci când HTA este regăsită doar la măsurarea TA în cabinet (HTA de halat alb), sau este documentată aderență slabă la tratament/stil de viață, sau este efectuată măsurarea incorectă a TA poate fi numită pseudorezistentă.

Principalele motive pentru care HTA devine rezistentă la tratament sunt: ignorarea cauzei secundare de HTA (frecvente - boli renale parenchimatoase, stenoză de arteră renală, sindrom de apnee în somn, hiperaldosteronism primar; rare - feocromocitom, hiperkorticism, hiperparatiroidism, tumori craniene). O importanță mare are consumul de substanțe care cresc valoarea TA (antiinflamatorii nesteroidiene, purgative, cocaină, amfetamine, decongestionante nazale, contraceptive perorale estrogenice, glucocorticoizi, eritropoetina, ciclosporina, pseudoefedrina, băuturi răcoritoare – coca, pepsi, energizante; unele produse pe bază de plante medicinale). Exprimarea efectului hipertensiv ale remediilor indicate este individuală, totodată a fost dovedit (rezultatele studiului ALLHAT) că vârsta avansată (peste 75 de ani), HVS, obezitatea (indicele masei corporale peste 30 kg/m²), DZ, scăderea funcției renale (creatinina peste 1,5 mg/dl), apartenența la rasa negroidă la fel ca și sexul feminin sunt factorii predictivi ai controlului insuficient a valorilor TA.

În multe cazuri o HTA aparent rezistentă poate căpăta o rezolvare terapeutică fie prin re-evaluarea condițiilor curente de viață, igienă-dietetice sau de tratament al unor comorbidități, fie prin reevaluare diagnostică și evidențierea unor cauze sau condiții tratabile. Rămâne însă o proporție importantă de bolnavi la care TA se stabilește la valori mari și după acest gen de evaluare.

Una dintre soluții este creșterea numărului de medicamente și asocieri multiple. Această variantă este cuprinzătoare și complicată. În primul rând, contează costul terapiei, dar în mod special convingerea bolnavului de a lua toată viața un număr mare de pastile. Combinațiile fixe, cu includerea în aceeași compri-mată a mai multor medicamente se reduc în prezent la asocierea a două substanțe, rareori trei și cu probleme legate de stabilirea pastilelor cu dozele adecvate ale fiecărei substanțe pentru fiecare bolnav și pentru stadiul evoluției bolii sale. În aceste condiții, asocierea a 4, 5 sau 6 substanțe terapeutice devine o problemă pe termen lung în viața reală a pacientului hipertensiv.

În ultimii 5 ani în practica clinică, au fost introduse două metode de tratament intervențional care se adresează HTA rezistente la tratament: denervarea renală simpatică și stimularea baroreceptorilor. Ambele

se bazează pe rolul definitoriu pe care îl are creşterea tonusului simpatic în majoritatea cazurilor de HTA rezistentă.

Evaluarea activităţii simpatice la om în hipertensiunea arterială

Sistemul nervos simpatic influenţează direct activitatea vaselor, a inimii, rinichilor şi a muşchilor striati. Prin căi eferente şi apoi aferente ce se grupează în lanţuri ganglionare simpatice paravertebrale. În trunchiul cerebral există un centru vasoconstrictor şi altul vasodilatator care acţionează pe baza impulsurilor baroreflexe dar şi un centru ce influenţează direct cordul. Activitatea simpatică este modulată aproape permanent de o contraactivitate vagală paralelă.

Evaluarea activităţii simpatice la om, se măsoară în mod direct folosind microelectrozi cu dimensiuni de fracţiuni de milimetru. Microneurografia a demonstrat astfel că în HTA există, de la debutul afecţiunii, un trafic simpatic crescut, cu rol important în evoluţia spre HTA stabile [9].

Efectul tonusului simpatic crescut se manifestă în creşterea debitului cardiac (tahicardizare mediată de beta-1 receptori şi volum-bătaie crescut prin creşterea inotropismului) şi în creşterea TA prin medierea alfa-1 receptori constrictori. Creşterea tonusului simpatic este urmată de activarea sistemului renină-angiotensină. Acţiunea concomitentă ale acestor sisteme, reduce vasodilataţia endotelială mediată de fluxul sanguin [10]. Această acţiune este urmată de creşterea rigidităţii arteriale demonstrată prin creşterea vitezei unde fluxului la subiecţii cu trafic simpatic crescut [11]. Această rigiditate este potenţial reversibilă în fazele de debut, dar efectul medicamentelor ar putea fi diferit de la o substanţă la alta.

Astfel, la indivizii cu HTA pe cale de constituire există un flux simpatic crescut în numeroase condiţii fiziologice şi fiziopatologice. Narkiewicz K. şi colaboratorii au arătat că variabilitatea crescută a TA este un indicator cu semnificaţie negativă în HTA şi este paralelă cu traficul simpatic crescut la bolnavul hipertensiv [12].

Variabilitatea TA este un indicator cu semnificaţie opusă cu semnificaţia variabilităţii frecvenţei cardiace, în ceea ce priveşte valoarea fiziopatologică şi prognostică. Astfel, variabilitatea scăzută a frecvenţei cardiace, deci un puls fix cu tendinţa spre tahicardie, denotă un tonus simpatic dominant, necontracarat de un tonus parasimpatic adecvat, cu predispoziţie la aritmii maligne şi la mortalitate cardiovasculară crescută pe termen mediu. Semnificaţia variabilităţii crescute a TA are conotaţie opusă: cu cât variabilitatea măsurării TA de la un examen clinic la altul este mai mare, cu atât bolnavul are un tonus simpatic mai ridicat şi un pronostic mai prost. Explicaţia vine de

la faptul că hipertonusul simpatic creşte rigiditatea arterială care conduce la variaţii mari ale TA în diverse situaţii cotidiene, în condiţiile în care arterele elastice ar tampona aceste variaţii, făcând valorile TA mai constante. Astfel, s-a demonstrat că variabilitatea TA sistolice de la vizită la vizită este crescută la pacienţii cu risc ridicat de accident vascular cerebral (AVC) şi un predictor mai puternic de AVC decât valorile medii ale TA [13]. Pe de altă parte, tratamentul antihipertensiv eficient reduce această variabilitate şi ameliorează pronosticul [14].

Principalii factori de risc cardiovascular, asociaţi direct sau statistic bolii hipertensive, cresc la rândul lor tonusul simpatic general. Aşa, unii autori au demonstrat că leptina, principalul produs al ţesutului adipos excesiv din obezitate, creşte tonusul simpatic, ceea ce constituie o legătură directă cu boala hipertensivă [15]. Fumatul şi consumul excesiv de alcool de asemenea creşte tonusul simpatic [16, 17].

Evaluând efectul unor acţiuni benefice asupra factorilor de risc asociaţi HTA, se constată că acţiunile terapeutice pozitive scad traficul simpatic general. Astfel, Grassi G. şi colaboratorii au constatat că, atât activitatea fizică susţinută, cât şi scăderea importantă în greutate reduc traficul simpatic la jumătate faţă de valorile iniţiale [18].

Denervarea simpatică renală – metodă de perspectivă în tratamentul HTA rezistente

Rinichiul are o inervaţie simpatică cu rol important în asigurarea funcţionalităţii. Atunci când rinichiul nu mai poate asigura un debit urinar adecvat, căile aferente simpatice semnalează fenomenul centrului simpatic central, care presupune că fenomenul se datorează lipsei de perfuzie a rinichiului. Prin căile eferente, se produce o creştere a TA prin efect simpatic vasoconstrictor direct şi eliberarea de renină, care la rândul său contribuie la creşterea TA prin axa angiotensin-aldosteron [19].

Acest gen de reglare funcţionează şi în afara unei disfuncţii renale evidente. Astfel, rinichiul, prin intermediul sistemului nervos simpatic, are un rol major, atât în reglarea tensiunii arteriale, cât şi în geneza HTA primare care nu are geneză renală [20].

Fibrele simpatice ajung şi pleacă de la rinichi prin pediculul vascular, situat în adventicea arterelor renale. Ele au originea în segmentele T10-L1. Ablarea lor prin radiofrecvenţă a avut drept efect o scădere importantă şi durabilă a valorilor TA. Studiul de referinţă al metodei aplicată la om a fost unul de cohortă publicat în 2009 în revista Lancet, fiind executat de un colectiv de medici din Australia (Krum M. şi colaboratorii), care au folosit un cateter produs de laboratorul Ardian din Palo Alto, California [21]. Într-un raport publicat de acelaşi colectiv tot în 2009

s-a arătat că, în paralel sau, de fapt, ca urmare a ablației nervilor simpatici renali, traficul simpatic general al organismului s-a redus cu 42%, iar pentru rinichi, el s-a redus cu 48% pentru un rinichi și cu 72% pentru ambii. Renina plasmatică s-a redus cu 50% [22].

Primele studii mai ample la om au continuat în cadrul programului „SIMPLICITY”. Extensia studiului Simplicity a fost publicată în Journal of Hypertension în 2011 [23], iar Simplicity Hypertension 2 în Lancet în 2010 [24]. În prezent Simplicity 3 este în desfășurare în SUA, iar cercetarea “Duration of Renal Sympathetic Activation and HTA Study” este în desfășurare în Europa și Canada.

Studiul Simplicity 1 [21] a înrolat 50 bolnavi cu HTA severă tratați cu minim 3 medicamente. TA medie la includerea în studiu a fost de 177/101 mmHg. S-a practicat ablația simpatică renală intervențională folosind cateterul Ardian (SUA). Acesta a fost introdus în fiecare arteră aproape de emergența acesteia. Cateterul se rotește cu 360 grade în timp ce eliberează curent de radiofrecvență similar celui folosit în ablațiile din aritmologie. Procedura nu a provocat lezarea endoteliului arterial sau alte incidente. În rezultatul procedurii valorile TA s-au redus spectaculos, în condițiile în care medicația a fost menținută la același nivel ca înainte de procedură sau a fost chiar redusă. Perioada maximă de supraveghere a constituit 2 ani. După o lună TA s-a menținut redusă cu 14/10 mmHg, pentru ca la 1 an TA maximă să fie redusă în medie cu 27 mmHg, iar minimă cu 17 mmHg [21]. Astfel, în rezultatul ablației prin radiofrecvență TA sistolică sub valorile 140 mmHg a fost atinsă la 39%, iar sub 160 mmHg – la 82% pacienți cateterizați.

Printre complicațiile metodei de ablație s-au înregistrat: 1 - pseudoaneurism femural, 1 - disecție (înălțurată prin stentare), 1 - episod cu scădere severă a TA post denervare renală controlată prin reducerea medicației, 1 caz – infecția căilor urinare, 1 caz – durere dorsală, bradicardie periprocedurală tranzitorie la 7 bolnavi (13%) care a necesitat administrarea de atropină.

Elementul esențial al acestui studiu a fost că scăderea TA nu numai că se menține pe termen lung, dar are chiar tendința de accentuare. Un alt element important este că nu s-a înregistrat nicio perturbare semnificativă a activității rinichilor, nici în ceea ce privește retenția de azot, nici debitul urinar [21].

Studiul Simplicity 2 a încercat să introducă un grup de control, în condițiile în care devenise neetic să nu se aplice deloc procedura la bolnavii care aveau indicații. Astfel, la grupul de control ablația s-a aplicat doar după 6 luni de la luarea la evidență [24]. După screening 106 bolnavi au fost incluși în studiu (52 cu ablație imediată lotul 1 și 54 cu ablație întârziată lo-

tul 2. La includere în studiu TA sistolică maximă era peste 160 mmHg sub tratament, dar la cei cu diabet zaharat TA sistolică maximă de minim 150 mmHg. La 6 luni de la inițierea studiului, când lotul-martor nu suportase ablația, funcția renală a rămas nemodificată și similară pentru ambele loturi, dovedind că ea nu este afectată de ablația ce fusese efectuată la primul lot. TA măsurată în cabinet a scăzut la lotul 1 de la 178/96 mmHg la internare cu 32/12 mmHg, rămânând nemodificată la lotul-martor. TA automăsurată a scăzut cu 22/12 mmHg la lotul 1. În schimb, TA măsurată prin MAATA (câte 20 de bolnavi în fiecare lot) a scăzut doar cu 11/7 mmHg la lotul de bază și cu 3/1 mmHg în lotul-martor [24].

Un subgrup al acestui studiu a fost evaluat privind capacitatea de efort (37 de bolnavi cu ablație și 9 în sublot-martor). S-a constatat că ablația nu a afectat capacitatea de efort și n-a produs tahicardizare în timpul efortului [25].

Concluziile studiului Simplicity 2 sunt de confirmare a persistenței scăderii TA după ablație pe termen mediu și de confirmare a siguranței procedurii și a lipsei de afectare a funcției renale și capacității de efort.

Societatea Europeană de Hipertensiune (SEH) a elaborat recomandările pentru efectuarea denervării simpatiche renale.

Recomandările SEH

1. Excluderea la evaluarea inițială:

- HTA fals rezistente (utilizarea MAATA);
- HTA secundare;
- Unor cauze eliminabile: apnee în somn, medicamente ce cresc TA, obezitate severă.

2. Optimizarea tratamentului și controlului valorilor TA:

- minim 3 medicamente, incluzând diuretic și antialdosteronic;
- utilizarea MAATA.
- 3. Contraindicațiile denervării simpatiche renale:
 - Artere renale multiple;
 - Artera renală principală: mai subțire de 4 mm, mai scurtă de 20 mm;
 - Stenoză renală semnificativă;
 - Angioplastie sau stentare prealabilă a arterei renale;

- Filtrația glomerulară sub 45 ml/min/1,73 m²;
- Evenimente cardiovasculare: infarct miocardic, angină pectorală instabilă, atac ischemic tranzitor, accident vascular cerebral sub 6 luni până la procedură.

4. Efectuarea procedurii în centre de excelență de către specialiști experimentați [26].

Stimularea electrică a baroreceptorilor sinusului carotidian în tratamentul HTA rezistente

Principiul tehnic este implantarea unui stimulator

electric printr-o microintervenție chirurgicală în zona sinusului carotidian. Prin stimularea baroreceptorilor acestei zone se produce o scădere importantă a TA.

Primele date publicate s-au referit la 17 bolnavi cu HTA rezistentă la tratament (valoare inițială 177/99 mmHg) și fără contraindicații, la care s-a implantat un stimulator tip RheosTM System CVRx Inc. Minneapolis, USA. Acesta constă într-un generator de impulsuri conectat prin electrozi multipli la ambele sinusuri carotidiene. Parametrii de stimulare pot fi comandați și reglați prin telecomandă. La trei zile de la implantare, TA a scăzut cu 28/16 mmHg, iar frecvența cardiacă cu 8 bătăi/minut. La 16 bolnavi urmăriți 2 ani scăderea TA a fost persistentă și chiar accentuată, cu reducerea valorilor cu 35/24 mmHg și a frecvenței cu 12 bătăi/minut. Efecte adverse notabile nu s-au înregistrat [27].

Rezultatele primului studiu randomizat, dublu-orb și placebo-controlat privind aprecierea eficienței terapiei prin stimularea baroreceptorilor – Rheos Pivotal Trial au fost date publicității în anul 2011 [28]. La 265 pacienți cu hipertensiune arterială rezistentă s-a redus TA sistolică cu 35 mmHg, la controlul peste 1 an. Valorile țintă ale TA sistolice au fost atinse la 50% din pacienți. Durata maximală de supraveghere a constituit 53 luni, cu menținerea efectului hipotensiv. Printre complicațiile mai frecvente s-au documentat: infectarea plăgii postoperatorii și trauma nervului. Acestea au fost reversibile, cu consecințe reziduale neimportante.

Un alt studiu Barostim neo (incluși 30 de pacienți) a avut drept scop cercetarea unui stimulator de o generație mai nouă, fiind mai mic, cu stimularea unilaterală. Stimularea baroreceptorilor a fost eficientă la 6 pacienți, la care efectuarea denervării simpatic renale a fost nereușită [29]. Rezultatele obținute argumentează de a fi o metodă de perspectivă.

Cercetătorii europeni din mai multe centre au pornit un studiu de fezabilitate ce a înrolat 45 de bolnavi cu HTA rezistentă la care s-a implantat sistemul Rheos. După 3 luni, TA s-a redus în medie cu 21/12 mmHg. La fel ca și în cazul denervării renale, terapia de durată a fost și mai eficientă, cei 17 bolnavi care au fost urmăriți doi ani au avut o reducere medie a TA cu 33/22 mmHg [30].

Concluziile acestor studii de tratament intervențional (prin ablație sau prin implantare de stimulator) în HTA rezistentă pot fi rezumate astfel:

- Denervarea renală experimentală reduce traficul simpatic perirenal cu peste 40%, fără a afecta filtrarea glomerulară sau a crește retenția azotată.
- La om, procedura a fost efectuată cu succes la câteva sute de bolnavi.
- S-a obținut reducere stabilă a TA de cabinet cu peste 30/10 mmHg pe termen mediu, la 6 luni- 1 an.

- TA măsurată cu MAATA pe 24 ore a fost redusă în medie cu 11/7 mmHg.

- Procedura este sigură, incidentele au fost minore, iar funcția renală și capacitatea de efort nu au fost afectate.

- Implantarea unui stimulator permanent al sinusului carotidian s-a dovedit o procedură fiabilă și sigură.

- La doi ani de folosire a stimulatorului sino-carotidian bilateral TA de cabinet a fost redusă cu 33/22 mmHg, iar cea măsurată prin MAATA cu 24/13 mmHg.

Așa dar, HTA rezistentă la tratamentul medicamentos poate fi astăzi abordată intervențional și redusă suplimentar în mod semnificativ și de durată.

Bibliografie

1. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // *Lancet* 2005;365: 217–233.
2. Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 28. P. 1462–1536.
3. Reappraisal of the European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document *J Hypertens.* 2009; 27:2121–58.
4. S. Erdine. ESH/ESC Course on arterial hypertension, Rovinj 2010.
5. Hajjar I., Kotchen T.A. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA* 2003; 290:199–206
6. Lloyd-Jones D.M., Evans J.C., Larson M.G., O'Donnell C.J., Rocella E.J., Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension* 2000;36:594–599.
7. Peralta C.A., Hicks L.S., Chertow G.M., Ayanian J.Z., Vittinghoff E., Lin F., Shlipak M.G. Control of hypertension in adults with chronic kidney disease in the United States. *Hypertension* 2005; 45:1119–1124.
8. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effect of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressure averaging 115–129 mm Hg. *JAMA* 1967; 202:1038–1034.
9. Greenwood J.P. et al. Single-Unit Sympathetic Discharge: Quantitative Assessment in Human Hypertensive Disease. *Circulation* 1999; 100:1305–1310.
10. Hijmering M.L. et al. sympathetic activation markedly reduces endothelium-dependent, flow-mediated vasodilatation. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39:683–688.
11. Swierblewska E. et al. An independent relationship between muscle sympathetic nerve activity and pulse wave velocity in normal humans. *J Hypertens* 2010; 28:979–84.
12. Narkiewicz K. et al. Relationship Between Mus-

cle Sympathetic Nerve Activity and Diurnal Blood Pressure Profile. *Hypertension* 2002; 39:168-172.

13. Oparil S. New challenges in blood pressure goals and assessment. *Nat Rev Cardiol*. 2011; 8:74-75.

14. Webb AJS. et al. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:906-915.

15. Sharma A.M. et al. New developments in mechanisms of obesity-induced hypertension: role of adipose tissue. *Curr Hypertens Rep*. 2001; 3:152-6.

16. Narkiewicz K. et al. Cigarette smoking increases sympathetic outflow. *Circulation* 1998; 98:528-534.

17. Hering D. et al. Potentiated sympathetic and hemodynamic response to alcohol in hypertensive vs. normotensive individuals. *Journal of Hypertension* 2011;29:537-541.

18. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J Hypertens*. 1998; 16:1979-1987.

19. Tuncel M. et al. Sympathetic nervous system function in renal hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2002; 4:229-236.

20. Schlaich M.P. et al. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and angiotensin neuromodulation. *Hypertension* 2004; 43:169-175.

21. Krum H. et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373:1275-1281.

22. Schlaich M.P. et al. Renal Sympathetic-Nerve Ablation for Uncontrolled Hypertension. *N Engl J Med* 2009;361:932-934.

23. Symplicity HTN-1 Investigators – Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation for Resistant Hypertension. Durability of Blood Pressure Reduction Out to 24 Months-Hypertension. 2011; 57:911-917.

24. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:1903-1909.

25. Ukena C. et al. Cardiorespiratory response to exercise after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *JACC* 2011; 58:1176-82.

26. Schmieder R.E. et al. ESH Position Paper: Renal Denervation – an interventional therapy for resistant hypertension. *J Hypertension* 2012; 30:837.

27. Kroon A.A. and de Leeuw P.W. Baroreflex activation in drug resistant hypertension. *European Cardiology* 2008; 4:58-61.

28. Burke S., et al. Levels of renal and extrarenal sympathetic drive in angiotensin-2-induced hypertension. *Hypertension* 2008; 51:878-883.

29. Bisognano J., et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension. *JACC* 2011; 58:765.

30. Scheffers J.M. et al. Novel Baroreflex Activation Therapy in Resistant Hypertension. Results of a European Multi-Center Feasibility Study. *JACC* 2010; 56:1254-1258.